INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°39

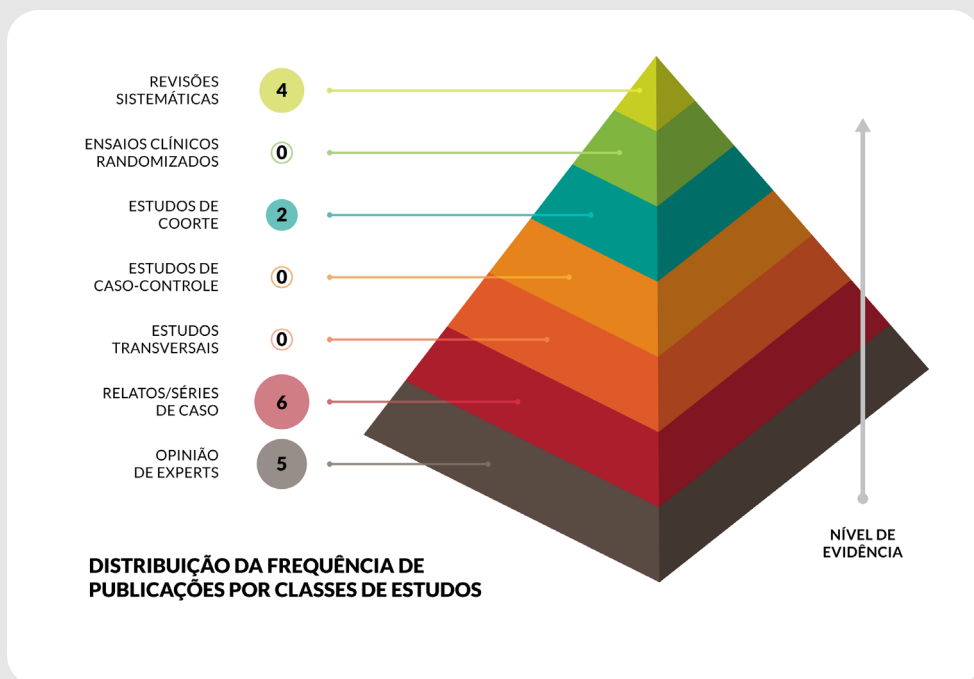
BUSCA REALIZADA EM 27 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 17 ARTIGOS E 29 PROTOCOLOS

Não houve atualização na base *Clinical Trials*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

SUMÁRIO

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina ... 3
Revisão sistemática com metanálise

Hidroxicloroquina, Lopinavir/ritonavir, remdesivir,corticoesteroides ... 4
Revisão sistemática com metanálise

Oseltamivir ... 5
Revisão sistemática

Inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina ... 5
Revisão sistemática com metanálise

Glicocorticoides ... 6
Coorte retrospectiva

Ácido acético ... 7
Ensaio clínico não randomizado

Cloroquina/hidroxicloroquina, imunossupressores e esteroides ... 8
Série de Casos

Tocilizumabe ... 9
Série de casos

Lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, esteroide e tocilizumabe ... 10
Relato de caso

Interferon alfa 1b, ribavirina, arbidol, medicina tradicional chinesa, oseltamivir, agentes antibacterianos, zitromicina ... 10
Série de casos

Apremilast (inibidor de fosfodiesterase-4) ... 11
Relato de caso

Troca plasmática terapêutica (TPT) ... 12
Série de casos

Corticosteroides (metilprednisolona) ... 13
Relato de caso

Terapia com células-tronco ... 13
Revisão narrativa

Hidroxicloroquina ... 14
Artigo de opinião

Diversas tecnologias ... 14
Relato de caso

Cloroquina e hidroxicloroquina ... 15
Revisão narrativa

Referências ... 16

Apêndice 1: Protocolos de Ensaios Clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov ... 18

Apêndice 2: Ensaios Clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp ... 22

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ARGENTINA

Revisão sistemática que tem por objetivo avaliar a associação entre a ocorrência de estágio grave e fatal em pacientes com COVID-19 sob tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptor da angiotensina (BRA) em comparação com nenhum tratamento ou outro anti-hipertensivo. Foram selecionados 15 estudos (21.614 participantes) para a metanálise, todos observacionais. A avaliação foi realizada na forma de desfecho composto: óbito, internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica ou progressão para pneumonia grave ou crítica. O uso de IECA e BRA diminui o risco desses desfechos em quase 20%, embora sem significância estatística: *RR* = 0,81 (*IC* 95%: 0,63 – 1,04); teste para o efeito geral: *Z* = 1,66, *p* = 0,10. Houve alta heterogeneidade entre os estudos, com I^2 = 82%, Chi^2 = 77,46, *df* = 14, *p* < 0,001. Em análise de subgrupos, não foram encontradas diferenças significativas quando foi excluído um estudo com baixa qualidade metodológica ou quando foram excluídos estudos não revisados por pares. É importante notar que na análise de subgrupos, foram incluídos apenas indivíduos hipertensos, e o uso de IECA/BRA reduziu significativamente o risco do desfecho composto: *RR* = 0,73 (*IC* 95%: 0,56 – 0,96), teste para o efeito geral: *Z* = 2,25, *p* = 0,02; I^2 = 65% (moderada). O gráfico de funil indicou algum grau de viés de publicação, com possível escassez de pequenos estudos que mostrassem o risco aumentado do uso de IECA/BRA. Os autores concluem que o uso de IECA/BRA não está associado a um risco aumentado de morte, internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica ou progressão para pneumonia grave em pacientes com COVID-19. Ademais, os autores concluem que grandes estudos prospectivos são necessários para ratificar os achados deste estudo, bem como explorar o efeito protetor, em potencial, dos inibidores do sistema renina-angiotensina em pacientes com a COVID-19. A partir desses resultados e conforme as recomendações das sociedades científicas, pacientes devem permanecer em tratamento de IECA/BRA durante a COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos e 1 critério foi não aplicável. Nos estudos selecionados, não foi possível fazer distinção entre os efeitos de IECA e de BRA, separadamente, pois a maioria dos estudos avaliou as duas classes de medicamentos juntas. Todos os estudos incluídos na metanálise foram estudos observacionais e retrospectivos, que resguardam alto risco de viés e alguns deles não foram revisados por pares. Muitos dos estudos selecionados não fizeram ajustes para potenciais fatores de confusão. Estudos em que não foram ajustadas a idade e as morbidades cardiovasculares, poderiam levar a resultados de maior risco, uma vez que essas variáveis estão associadas positivamente ao uso de IECA/BRA e ao pior prognóstico da COVID-19. Além disso, o estudo não revisado por pares e publicado no formato pré-impressão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, REMDESIVIR, CORTICOESTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ÍNDIA

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o efeito de várias modalidades de tratamento farmacológico [(hidroxicloroquina (HCQ), lopinavir/ritonavir (LOP/Rit), remdesivir (RDV), corticoesteroides (CST), etc.], em pacientes com pneumonia causada por COVID-19. A mortalidade por todas as causas, os eventos adversos totais, a melhora clínica geral e o tempo para melhora clínica foram os desfechos utilizados. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada antes de 22/05/2020, em 8 bases de dados. Após triagem, 355 textos completos foram revisados quanto à elegibilidade. Oitenta e um estudos envolvendo 44 estudos *in vitro* e 37 ensaios clínicos (8.662 pacientes com COVID-19) foram incluídos nesta revisão (apenas 21 foram incluídos na metanálise). Em relação aos resultados, em que uma metanálise pode ser efetuada, os autores relataram que o tratamento com LOP/Rit, quando comparado aos grupos controle, foi associado a um menor tempo médio para melhora clínica (SMD – 0,32; IC 95%, -0,57 a -0,06). Já o RDV, quando comparado ao placebo, foi associado à maior melhora clínica geral (*RR* 1,17; IC 95%, 1,07 a 1,29). Por outro lado, a HCQ foi associada a menor melhora clínica geral (*RR* 0,88; IC 95%, 0,79 a 0,98) e maior tempo para melhora clínica (SMD – 0,64; IC 95%, 0,33 a 0,94). Além disso, foi apresentada maior mortalidade por todas as causas (*RR* 1,6; IC 95%, 1,26 a 2,03) e mais eventos adversos totais (*RR* 1,84; IC 95%, 1,58 a 2,13). Em relação aos corticoesteroides, os autores relatam que não foi observada associação significativa entre seu uso, a mortalidade por todas as causas e o tempo para melhora clínica. A partir desses resultados, os autores sugerem que nenhum tratamento demonstrou benefício nítido em pacientes com COVID-19. O LOP/Rit e RDV, comparados aos controles, demonstraram alguns benefícios em relação a um menor tempo para melhora clínica e melhor melhora clínica geral, enquanto que o uso da HCQ, com ou sem azitromicina, pode estar associada a maior mortalidade por todas as causas, mais eventos adversos totais, menos melhora clínica geral e maior tempo médio para melhora clínica. Por fim, os autores informam que os resultados dos próximos grandes ensaios clínicos devem ser aguardados para que conclusões mais profundas possam ser tiradas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos. Não há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão, nem justificativas para possível desvio significativo do protocolo. As informações sobre o uso de uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica foram parcialmente fornecidas. A descrição dos estudos incluídos também foi feita de forma parcial. Não foi apresentada uma lista de estudos excluídos, nem justificativas para tais exclusões. Não foram relatadas as fontes de financiamento para os estudos incluídos. Devido ao número limitado de estudos, foram incluídos nessa metanálise dados de ensaios clínicos randomizados, não-randomizados, coortes e casos controle, o que, segundo os próprios autores, não é aconselhável. Foi informado ainda que todas as medidas de resultado não puderam ser avaliadas, devido à escassez de literatura. Em adição, uma quantidade significativa de artigos incluídos nesta revisão estava em suas versões de pré-impressão, ou seja, ainda não havia sido revisada por especialistas.

OSELTAMIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *BRASIL*

Há um grande esforço direcionado para o reposicionamento terapêutico de drogas utilizadas para tratar outras doenças e que potencialmente podem ser usadas para tratamento das infecções por SARS-CoV-2. O oseltamivir é um inibidor potente e seletivo das neuraminidases utilizado na prevenção e tratamento da gripe por vírus influenza A e vírus influenza B. Embora este medicamento já esteja disponível no mercado, estudos clínicos são necessários para avaliar a eficácia e segurança do oseltamivir no tratamento da COVID-19. Desta forma, foi realizada uma revisão sistemática rápida sem metanálise com o objetivo de identificar, avaliar e elencar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do oseltamivir no tratamento da COVID-19. Foram avaliados como desfechos: a) primários: mortalidade e melhora clínica; b) secundários: tempo de internação hospitalar (geral e UTI), eventos adversos e alta hospitalar. c) terciários: desfechos laboratoriais (redução de carga viral, níveis séricos de LDH e IL-6) e melhora radiológica. Dos 13 estudos que atendiam os critérios de elegibilidade, 12 referências foram excluídas (10 pelo delineamento, 1 pelo desfecho, 1 sem acesso ao texto completo). Foi incluído um estudo de coorte prospectivo e publicado no formato de pré-impressão. Nenhum estudo clínico randomizado foi encontrado com o uso de oseltamivir na COVID-19. Foi realizada a avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído e este apresentou limitações metodológicas importantes. Além disso, foi realizada a metodologia GRADE a fim de avaliar a certeza da evidência para os desfechos acima descritos e, como resultado, obteve-se a certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos incluídos. Os autores concluem que a partir desses resultados, a eficácia e a segurança do uso de oseltamivir em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 10/16 critérios foram atendidos, e 4 critérios não foram aplicáveis. O estudo foi bem conduzido e algumas fragilidades foram identificadas: a seleção e a extração dos dados dos artigos foram realizadas por somente uma revisora. Há um possível viés pela exclusão de referências em outras línguas diferentes do inglês, espanhol e português. O protocolo da revisão sistemática não foi registrado previamente.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo foi avaliar a associação de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), incluindo inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) com mortalidade por COVID-19 em pacientes com hipertensão. Foram coletados dados de 2.065.805 indivíduos (idade média de 58,73 anos; 53,4% do sexo masculino). Pacientes com

hipertensão tomando inibidores do SRAA tinham 35% menos chances de morrer de COVID-19 em comparação com pacientes com hipertensão que não tomavam inibidores do SRAA (*RR* = 0,65, IC 95%: 0,45 – 0,94). Para explorar a associação do COVID-19 e classes específicas de inibidores do SRAA, foi feita uma análise de subgrupos de BRA e IECA, separadamente, nos estudos que os forneceram. Estimativas combinadas de razão de risco de BRA e IECA mostraram um risco menor, mas não significativo, de morte por COVID-19 (*RR* = 0,93, IC 95%: 0,70 – 1,22) e IECA (*RR* = 0,65, IC 95%: 0,32-1,30). Os autores concluem que pacientes com hipertensão arterial sistêmica que tomam inibidores do SRAA estão protegidos da mortalidade por COVID-19 em comparação com pacientes hipertensos que não tomam inibidores do SRAA. Além disso, recomendam que os pacientes que tomam inibidores do SRAA para gerenciar suas doenças crônicas podem continuar a agir de acordo com as diretrizes atuais de tratamento e com base no julgamento clínico de seus profissionais de saúde.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14/16 critérios foram atendidos. Trata-se de um estudo bem conduzido e, como limitação, tem-se que os autores não mencionaram a fonte de financiamento dos estudos incluídos ou a lista dos estudos excluídos.

GLICOCORTICOIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Neste estudo observacional, os autores investigaram o impacto do uso de corticoesteroides sobre a mortalidade hospitalar, em uma grande série de pacientes com pneumonia causada por SARS-CoV-2. O papel dos esteroides sobre a mortalidade hospitalar, quando comparado a grupos controle, foi determinado por meio de análises univariáveis e multivariáveis, e ajustadas por um escore de propensão. Os tempos de sobrevivência foram estimados pelo método de Kaplan–Meier, e a diferença entre os grupos foi comparada por meio de um teste de *log-rank*. Segundo os autores, durante o período do estudo, 463 de 848 pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 preencheram os critérios de inclusão. Entre eles, 396 pacientes consecutivos (46,7%) foram tratados com esteroides, e 67 pacientes que não receberam esteroides, serviram como grupo controle. A mortalidade global foi de 15,1%. O tempo médio para tratamento com esteroides desde o início dos sintomas foi de 10 dias (IQR: 8 a 13). A mortalidade intra-hospitalar foi menor nos pacientes tratados com esteroides do que nos controles (13,9% [55/396] versus 23,9% [16/67], *OR* = 0,51 [IC 95%: 0,27 a 0,96], *p* = 0,044). O tratamento com esteroides reduziu a mortalidade em 41,8% em relação a nenhum tratamento com esteroides (*RR* = 0,42 [0,048 a 0,65). O tratamento inicial com 1 mg/kg/dia de metilprednisolona (ou equivalente) versus pulsos de esteroides não foi associado à mortalidade hospitalar (13,5% [42/310] versus 15,1% [13/86], *OR* = 0,880 [IC 95%: 0,449 – 1,726] , *p* = 0,710). Em relação à gravidade da síndrome respiratória aguda grave (SRAG), o tratamento com esteroides foi benéfico em pacientes com SRAG moderada a grave, mas também foi observada uma tendência para uma melhor sobrevida nos casos com SRAG leve, embora não tenha atingido significância estatística, possivelmente devido ao pequeno tamanho da amostra. Como conclusões, os autores informam que os resultados observados mostram que a sobrevida de pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 é maior em pacientes tratados com glicocorticoides do que naqueles não tratados. A mortalidade

hospitalar não foi diferente entre os esquemas iniciais de 1 mg/kg/dia de metilprednisolona (ou equivalente) e pulsos de glicocorticoides. Sendo assim, os autores apoiam o uso de glicocorticoides na infecção por SARS-CoV-2.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos. O tempo de acompanhamento dos pacientes não foi relatado. Não foi informado se o acompanhamento dos pacientes foi completo, nem informações sobre perda de seguimento. Não foram descritas estratégias para lidar com um possível acompanhamento incompleto dos pacientes. Por se tratar de uma coorte com dados de um único centro, os resultados precisam de validação externa. Por fim, o momento ideal para a administração dos esteroides, o subconjunto de pacientes com a melhor relação risco/benefício, e as posologias apropriadas para o tratamento da pneumonia por COVID-19 ainda precisam ser elucidados.

ÁCIDO ACÉTICO

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ITÁLIA*

Inalação de solução aquosa de ácido acético para tratar os sintomas da gripe comum é um tratamento popular na Itália. Dessa forma, os autores exploraram o uso dessa terapia histórica nas fases mais precoces da COVID-19. Foram incluídos pacientes com exame de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2: grupo 1 usou o tratamento padrão, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir, e o grupo 2 usou hidroxicloroquina e desinfetante nasal de ácido acético na concentração de 0,34%. O grupo 2 foi prospectivo, e o grupo 1, retrospectivo. A solução foi preparada pelos pacientes em casa, usando 3,5 colheres de sobremesa (35 ml) de vinagre (6% de ácido acético) em 500 ml de água fervente. Os pacientes foram instruídos a inalar a fumaça da solução pelo nariz, usando um dispositivo por 10 minutos, duas vezes ao dia. As inalações também poderiam ser realizadas usando uma tigela com uma toalha sobre a cabeça. O seguimento foi de 15 dias. Os sintomas foram avaliados por meio de um questionário. Vinte e nove pacientes foram incluídos: 14 pacientes no grupo 1, com idades entre 33 e 73 anos; e 15 pacientes no grupo 2 (tratamento com ácido acético), com idades entre 49 e 80 anos. A adesão ao tratamento foi de 100% nos dois grupos; e não foram relatados eventos adversos relacionados à inalação. No grupo 1, todos os pacientes apresentaram tosse e febre, enquanto no grupo 2, sete relataram sintomas leves e oito pacientes, tosse e febre. No grupo 1, um paciente foi hospitalizado devido a gravidade dos sintomas, enquanto 13 pacientes relataram melhora após 15 dias. Sete dos 13 pacientes tiveram RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 aos 15 dias. No grupo 2, ao fim do seguimento, todos os pacientes relataram melhora dos sintomas e 12/15 pacientes apresentaram resultado negativo para SARS-CoV-2, enquanto 3/5 dos pacientes restantes ainda eram positivos. O dobro do número de pacientes apresentou melhora nos sintomas individuais no grupo 2 do que no grupo 1, embora os números sejam pequenos para análise estatística. Em todos os casos, a inalação de ácido acético foi bem tolerada, embora isso tenha sido um dado coletado somente por auto-relato. Os autores concluem que a desinfecção com ácido acético parece ser uma terapia adjuvante promissora, barata, de fácil administração e bem tolerada em casos de COVID-19 não grave.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies* (*non-randomized experimental studies*), 5 de 9 critérios foram atendidos. O grupo 2 era composto de pacientes mais velhos, portanto os grupos não eram seguramente comparáveis. Ademais, os participantes não estavam recebendo o mesmo tratamento, além da intervenção de interesse. É possível que a falta do uso de lopinavir/ritonavir no grupo 2 tenha algum efeito que não foi levado em consideração. Ademais, os desfechos foram aferidos por meio de auto-relato, o que não é uma maneira confiável. Por fim, não houve análise estatística.

CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IMUNOSSUPRESSORES E ESTEROIDES

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Ainda não está claro se os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) apresentam risco aumentado de COVID-19 ou se há um efeito protetor paradoxal devido, em parte, ao uso de hidroxicloroquina. Este é a primeira série de casos sobre características e curso clínico da COVID-19 em pacientes com LES nos EUA. Dezoito pacientes com LES apresentaram diagnóstico ou suspeita de COVID-19, sendo que 16 deles fazem parte da Coorte de Lúpus de Columbia, que tem um total de 450 pacientes. Dez pacientes tiveram infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR. Os outros oito pacientes apresentaram sintomas clínicos altamente sugestivos de COVID-19, mas não foram testados. A maioria dos pacientes (15 [83%]) estava em uso de imunossupressores, sete (39%), de esteroides, 13 (72%), de hidroxicloroquina ou cloroquina e 11 (61%) apresentavam nefrite por lúpus. Quatro (43%) dos 7 pacientes que necessitaram de hospitalização estavam tomando hidroxicloroquina ou cloroquina na linha de base; 10 (91%) dos 11 pacientes que não foram hospitalizados estavam tomando esses medicamentos. Três pacientes que não tomavam antimaláricos quando diagnosticados com COVID-19 foram tratados com um curso de 5 a 7 dias de 400 a 600 mg/dia de hidroxicloroquina. Todos os pacientes hospitalizados receberam antibióticos empiricamente. Três pacientes com hipoxemia grave (dois necessitaram de ventilação não invasiva e um necessitou de intubação mecânica invasiva) também receberam metilprednisolona intravenosa em altas doses (dois pacientes receberam 1 mg/kg por 5 dias e um paciente recebeu 1000 mg por 3 dias) e tocilizumabe (1 – 2 doses de 6 – 8 mg/kg). Um paciente melhorou e dois continuaram gravemente doentes, apesar da diminuição dos marcadores inflamatórios. Os resultados sugerem que 16 (4%) dos 450 pacientes da Coorte de Lúpus da Colômbia desenvolveram COVID-19 sintomática, em comparação com o risco comunitário sugerido de 2% na cidade de Nova York. Manifestações mais graves do COVID-19, que afetaram 2 (0,4%) dos 450 pacientes da Coorte de Lúpus Columbia, foram associadas a altas concentrações de IL-6 e opacidades multifocais na radiografia de tórax. O uso de imunossupressores antes da internação no hospital não pareceu influenciar a gravidade da infecção.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 05/10 critérios foram atendidos. Um critério não pôde ser aplicado, uma vez que não houve análise estatística de dados no estudo. A condição não foi mensurada de maneira padrão para todos os participantes incluídos na série de casos, visto que 10 tinham disgnóstico confirmado e 8 não foram testados, tinham apenas diagnóstico clínico. Não há clareza se a inclusão dos participantes foi de forma consecutiva e se ocorreu de forma completa.

TOCILIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores trazem o relato de nove casos de pacientes que receberam tocilizumabe para tratar COVID-19. A média de idade foi de 60 anos (37 – 88 anos). Todos os pacientes foram admitidos de 7 a 10 dias após início dos sintomas, exceto o Paciente 4, que foi transferido de outro hospital. Todos os pacientes, exceto um, foram transferidos para UTI. A média de tempo de permanência na UTI foi de 10 dias e 5 pacientes fizeram uso de ventilação mecânica. Dois pacientes faleceram na UTI. Um dos pacientes, após ser administrado com tocilizumabe, sofreu uma parada cardíaca. Após a administração do tocilizumabe, foi observada melhora clínica em 7 pacientes, com diminuição progressiva do suporte de oxigênio ou extubação bem-sucedida. Além disso, a maioria dos pacientes obteve uma melhora nos marcadores inflamatórios dentro de sete dias após o uso de tocilizumabe. Os achados clínicos dentre os pacientes que administraram uma ou duas doses não apresentaram diferenças, bem como para os resultados de melhora dos marcadores inflamatórios e da diminuição progressiva da necessidade de oxigênio em uma semana após a administração de tocilizumabe. Ainda permanece incerto o momento exato da administração de tocilizumabe na COVID-19. Não se sabe se a administração precoce de tocilizumabe poderia prevenir ou diminuir a gravidade da descompensação respiratória. Diante do exposto, os autores sugerem que são necessários estudos a fim de definir o momento ideal e a dose da administração de tocilizumabe.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 04/10 critérios foram atendidos, e 1 critério foi não aplicável. A forma de inclusão de casos não está claramente descrita. O autor não descreveu se a inclusão de casos foi completa. Os métodos diagnósticos para os parâmetros clínicos não foram descritos, bem como a evolução desses parâmetros. Os autores mostraram de forma clara os critérios de elegibilidade para o uso de inibidor de IL-6, mas não para os critérios de elegibilidade dos pacientes no estudo.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA, ESTEROIDE E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Neste estudo, os autores relatam o caso de uma mulher de 51 anos, submetida a transplante renal em julho de 2017. Os antecedentes médicos incluíam pneumonia, hipertensão arterial, hipotireoidismo e infecção recorrente do trato urinário (ITU). Em 10 de março de 2020, ela foi internada na emergência com febre (38,4 °C), mal-estar, tosse seca e dor no peito. Após teste de PCR, foi diagnosticada com COVID-19. Assim, o protocolo hospitalar para COVID-19 foi iniciado. No dia 1, o tratamento com lopinavir/ritonavir (400mg/100mg duas vezes ao dia) e hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia) foi iniciado e mantido por 7 e 10 dias, respectivamente. Os medicamentos imunossupressores, ciclosporina e everolimus, que a paciente tomava foram interrompidos, enquanto a prednisolona foi aumentada de 5 mg para 40 mg por dia. Apesar das culturas microbiológicas negativas, foi iniciada antibioticoterapia empírica de amplo espectro. Profilaxia antitrombótica (heparina de baixo peso molecular) também foi introduzida no dia 6. Os sintomas respiratórios estavam ausentes até a paciente desenvolver hipóxia progressiva com piora da função respiratória. Os exames laboratoriais revelaram níveis séricos de IL-6 de 147 pg/mL (valor normal < 7 pg/mL). Após a administração de tocilizumabe (8 mg/kg por via intravenosa), a paciente permaneceu apirética com função respiratória estável nas 48 horas subsequentes. No décimo dia, os sintomas respiratórios da paciente pioraram e ela foi submetida a ventilação não invasiva e oxigenoterapia nasal de alto fluxo por 3 dias, após a qual necessitou de intubação para ventilação mecânica e foi internada na unidade de terapia intensiva. Após 72 horas de sedação, iniciou-se o desmame e a paciente extubou com sucesso após 10 dias de ventilação mecânica (dia 24). A paciente recebeu alta no dia 50 com função normal do enxerto renal, sem febre e saturação periférica de oxigênio de 96% no ar ambiente.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Os autores não descreveram os aspectos demográficos da paciente e não discutiram possíveis fatores de confusões relacionadas às várias terapias administradas concomitantemente.

INTERFERON ALFA 1B, RIBAVIRINA, ARBIDOL, MEDICINA TRADICIONAL CHINESA, OSELTAMIVIR, AGENTES ANTIBACTERIANOS, AZITROMICINA

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

O objetivo do estudo foi analisar retrospectivamente as características, tratamento e desfecho de casos pediátricos no Hospital Infantil de Wuhan. Os casos foram pacientes pediátricos que receberam alta do Hospital de 8 de dezembro de 2019 a 29 de fevereiro de 2020 e foram diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR. Um total de 75 pacientes recebeu alta e nenhum morreu até 29 de fevereiro. A idade média foi de 6,06 anos (intervalo de 1 mês a 15 anos). Com exceção da febre (53,3%) e tosse

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

seca (61,3%), outros sintomas clínicos foram menos comuns. Todos os casos receberam exame de TC de tórax. A maioria das crianças (58,7%) não apresentou complicações, 32,0%, 6,7% e 2,7% dos pacientes tiveram uma, duas e três complicações, respectivamente. Havia 42 pacientes co-infectados com outros patógenos, incluindo mycoplasma pneumoniae (28 casos), bactérias (3 casos), vírus influenza B (3 casos), vírus influenza A (1 caso), adenoviridae (2 casos), citomegalovírus (1 caso) e vírus sincicial respiratório (1 caso). Todos os pacientes receberam nebulização com interferon α1b humano recombinante. Em oito casos (10,7%), incluindo os pacientes graves e críticos, foram administrados concomitantemente com ribavirina (10 mg/kg/d bid, I.V.). Vinte e três pacientes (30,7%) receberam medicina tradicional chinesa (MTC) para terapia antiviral, dos quais 14 eram pneumonia leve, e o restante eram infecções agudas das vias aéreas superiores ou infecções assintomáticas. Além disso, 5 casos (6,7%) com pneumonia leve receberam arbidol por via oral (10 mg/kg/dia para crianças < 50 kg; 0,6g/dia para crianças com 50 kg), indicado para infecção causada pelo vírus influenza em crianças. A maioria das crianças se recuperou em duas semanas, o que pode ser atribuído à menor gravidade nas crianças do que nos adultos. Os resultados da terapia antiviral no COVID-19 precisam ser avaliados em uma amostra maior de pacientes pediátricos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 08/10 critérios foram atendidos. Dois critérios não puderam ser aplicados. Uma vez que a inclusão dos casos foi retrospectiva, não foi possível inserir os casos de maneira consecutiva e também avaliar a inclusão completa dos casos.

APREMILAST (INIBIDOR DE FOSFODIESTERASE-4)

RELATO DE CASO \ *RÚSSIA*

Neste artigo, os autores relatam o caso de um paciente, homem, de 61 anos com psoríase moderada por quase 15 anos, tratado inicialmente por fototerapia UVA com psoralênicos (PUVA) e tratamento sistêmico convencional, incluindo metotrexato. Há 8 meses, iniciou terapia, por via oral, com o inibidor da fosfodiesterase-4, apremislat, na dose de 30 mg (2 vezes ao dia), o que o levou à remissão completa. Em meados de abril/2020, sua esposa e filhos, que vivem juntos com o paciente, foram diagnosticados como positivos para SARS-CoV-2, após desenvolverem sintomas característicos da infecção, incluindo tosse, febre (38,5-39,1°C), pneumonia intersticial bilateral, mialgia, anosmia e fadiga. Apesar do contato próximo e prolongado com os familiares durante o auto-isolamento, e a despeito de todos os riscos inerentes de contrair a COVID-19, associados à vulnerabilidade adicional devido à idade elevada, o paciente não apresentava os sintomas de infecção. Devido ao contato com familiares infectados, o paciente ficou em quarentena por 14 dias, sendo testado positivo para o coronavírus após exame de RT-PCR. Os achados da tomografia (TC) de tórax não revelaram alterações pulmonares. O curso da infecção apresentado pelo paciente, segundo os autores, pode ser considerado o resultado do tratamento prévio com o apremilast. Os pesquisadores supõem que o fármaco tenha se acumulado no organismo do paciente, resultando em um efeito preventivo contra a COVID-19. Esta possibilidade pode ser explicada pelo mecanismo de ação do apremilast, que possui a seguinte sequência: inibição da fosfodiesterase, aumento dos níveis intracelulares

de AMPc e diminuição da expressão do fator de necrose tumoral (TNF-α), que é relatado como sendo acentuadamente aumentado durante a COVID-19. Como conclusão, os autores sugerem que o tratamento com o apremilast pode desempenhar um papel protetor contra a evolução da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, alertam que novas investigações são necessárias para confirmar essa hipótese.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente não foram claramente descritas no artigo. O histórico do paciente antes do tratamento e sua evolução clínica foram descritos de forma superficial. Não há informação sobre eventos adversos (danos) ou imprevistos decorrentes do tratamento com o apremilast.

TROCA PLASMÁTICA TERAPÊUTICA (TPT)

SÉRIE DE CASOS \ *CHINA*

O objetivo foi analisar retrospectivamente a eficácia da troca plasmática terapêutica (TPT) em três casos pediátricos do Hospital Infantil de Wuhan. Três pacientes (sexo masculino, 44, 55 e 64 anos), com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionado a COVID-19 confirmada por qRT-PCR e tomografia computadorizada do tórax, receberam vários tratamentos antivirais, incluindo arbidol (200 mg três vezes ao dia) e interferon alfa-2b (inalação por atomização, 5 milhões de unidades duas vezes ao dia) no primeiro serviço. Além disso, cada paciente recebeu tratamento de TPT entre 1 e 3 dias após serem transferidos para o outro hospital. O tempo de internação foi de 14, 15 e 22 dias, respectivamente. O tempo desde o início dos sintomas até a recuperação variou de 18 a 25 dias. Um dia após o tratamento, os valores da PCR diminuíram mais de 70% e os níveis de IL-6 também foram reduzidos para o intervalo de referência normal. Após o tratamento, os valores da razão neutrofilto-linfócito diminuíram significativamente. Quatro ou cinco dias após o tratamento, todos os pacientes mudaram para receber oxigênio de baixo fluxo. Após um dia com oxigênio de baixo fluxo, todos os pacientes podiam respirar o ar ambiente sem a necessidade de suplementação de oxigênio. Cerca de dez dias depois do TPT, todos os três pacientes atenderam aos critérios de alta, incluindo testes de ácido nucleico negativos duas vezes, com temperatura normal superior a 3 dias, não apresentando sintomas respiratórios e com melhora das lesões pulmonares, conforme imagens tomográficas. Em conclusão, como método eficiente e rápido para remover os fatores inflamatórios anormalmente elevados, a troca plasmática terapêutica pode ser uma terapia de resgate em um paciente grave com COVID-19 com dificuldade respiratória aguda, pois melhora a função de coagulação, complementa albumina e corrige distúrbios imunológicos.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 06/10 critérios foram atendidos. Não há clareza se os casos foram incluídos consecutivamente e se houve inclusão completa. Além disso, não foram reportadas informações sobre as características demográficas dos pacientes. Reporta apenas uma análise estatística para o parâmetro PaO2/FiO, mas não indica o método utilizado, impossibilitando a avaliação desse critério.

CORTICOSTEROIDES (METILPREDNISOLONA)

RELATO DE CASO \ CHINA

Trata-se do relato de dois casos graves de COVID-19 e da discussão de questões relacionadas ao uso de corticosteroides para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2. O primeiro caso é de um homem, 41 anos, sem comorbidades ou vícios, que recebeu tratamento antiviral com arbidol, hidroxicloroquina e ribavirina. Antibióticos de amplo espectro (moxifloxacino e imipenem) foram utilizados para prevenir infecções secundárias. Como a condição clínica do paciente foi se deteriorando, 9 dias depois da internação foi administrado metilprednisolona (40 mg 2x/dia IV) por 4 dias, com remissão dos sintomas. O segundo caso é um homem, 71 anos, cujos tratamentos foram semelhantes ao caso 1, exceto pelo arbidol. Meropenem foi usado para prevenir infecções secundárias. O tratamento com metilprednisolona foi iniciado 29 dias após a internação, inicialmente na dose de 40 mg 2x/d IV por 3 dias, depois 1x/dia por 3 dias. Em seguida, foi prescrito dosagem oral de 8 a 16 mg por dia por 14 a 17 dias, até descontinuação. Em seguida, os autores discutem que ainda não há um consenso sobre o uso de corticosteroides para tratamento da COVID-19 e, por isso, nem proibição nem recomendação são aconselháveis. Por isso, sugerem o uso de baixas doses de corticosteroides e que a decisão de uso deve ser baseada na análise do curso clínico de cada paciente, achados laboratoriais, achados radiológicos e, se disponível, exames patológicos. Os autores concluem que ainda é necessário um estudo controlado randomizado bem projetado que estratifique pacientes com gravidade da doença para tratar a COVID-19 com eficácia.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. Cabe destacar que relatos de caso não fornecem evidências robustas para tomada de decisão.

TERAPIA COM CÉLULAS-TRONCO

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

A terapia com células-tronco tem sido utilizada no tratamento de várias doenças, incluindo as síndromes respiratórias. Nesta revisão, os autores detalham o uso dessa terapia e relatam casos de pacientes com COVID-19 tratados com células-tronco. Dois estudos demonstraram a eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais. Em ambos os casos, a terapia celular foi transplantada por via intravenosa em pacientes diagnosticados com COVID-19. Após o tratamento, os pacientes apresentaram melhora significativa da função pulmonar e dos demais sintomas relacionados à enfermidade. Além disso, houve aumento dos linfócitos periféricos, diminuição significativa do nível da proteína C reativa e do TNF-α, e o desaparecimento da hiperatividade das células imunes secretoras de citocinas. Com esses achados e baseado no sucesso de tratamento de outras infecções, os autores sugerem que esta terapia possa ser aplicada com mais frequência em pacientes com COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Esse estudo apresenta uma robusta revisão sobre o tratamento da COVID-19 com células-tronco. No entanto, os autores citaram apenas dois estudos que fizeram uso dessa terapia no tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar dos autores demonstrarem eficácia desses estudos, eles não foram bem detalhados nessa revisão.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ FRANÇA

Os autores comentam sobre a possibilidade de usar a hidroxicloroquina como quimioprofilaxia contra a COVID-19 para profissionais de saúde, uma vez que esses trabalhadores são particularmente expostos à doença. Como fator de risco adicional para essa classe, os autores citam que a demografia médica no âmbito da OCDE indica que 30% dos médicos têm mais de 55 anos. A alta taxa de infecção entre trabalhadores da saúde é preocupante, pois, quando infectados, eles precisam se afastar do trabalho por pelo menos 14 dias, o que deixa uma força de trabalho já cansada ainda mais defasada. Os autores citam que essa preocupação é acentuada em países em desenvolvimento, onde há pouca disponibilidade de equipamentos de proteção individual, e a perda dessa força de trabalho qualificada pode ter graves consequências. Portanto, os autores defendem que a quimioprofilaxia deveria ser considerada para a COVID-19. Os autores citam que a hidroxicloroquina é comumente prescrita para profilaxia contra a malária em áreas endêmicas, e poderia ser usada por vários anos. Dessa forma, seria razoável prescrever esse medicamento como profilaxia para profissionais de saúde expostos a COVID-19. Outro fator a ser considerado seria que a profilaxia daria uma "segurança psicológica" que poderia reduzir o estresse entre esses profissionais, sendo que o estresse é um fator que pode aumentar a desregulação imune. Os autores citam que, na Índia, esse protocolo de hidroxicloroquina para profissionais de saúde já foi adotado, como recomendação empírica, e não baseada em resultados de um ensaio clínico. Citam também um ensaio clínico iniciado na França com 900 participantes, para avaliar a profilaxia contra COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina. Portanto, sugerem que é necessário uma avaliação clínica de quimioprofilaxia com hidroxicloroquina contra a COVID-19, para saber a dose ideal e o balanço entre riscos e benefícios.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5 de 6 critérios foram atendidos. A principal limitação do texto é que os autores não são dá área de infectologia, expertise do artigo de opinião que escreveram.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

RELATO DE CASO \ CHIPRE

Trata-se do relato de caso de um paciente caucasiano de 58 anos com HIV que desenvolveu uma infecção grave por SARS-CoV-2. O tratamento antirretroviral antes da internação era composto por elvitegravir, cobicistate, emtricitabine e tenofovir, que foi mantido durante todo o período. Na internação, foi iniciado o tratamento com levofloxacina (750 mg 1x/dia) e oseltamivir (75 mg 2x/dia), enquanto aguardavam os resultados das análises por PCR para o SARS-CoV-2. A confirmação foi só no 6º dia de internação, na 3ª amostra de *swab* nasofaríngeo. A partir de então, foi administrada azitromicina (500 mg 1x/dia) e cloroquina (500 mg 2x/dia) e o oseltamivir foi interrompido. O paciente desenvolveu síndrome respiratória aguda grave (SRAG), e foi iniciado piperacilina-tazobactam (4,5g 4x/dia) e vancomicina (dose inicial de 1750mg seguida de 1000mg 3x/dia). Devido à febre persistente, o tratamento antimicrobiano foi atualizado para meropenem (2gr 3x/dia) e gentamicina (400mg 1x/dia), e, após falha na resposta, foi administrado tratamento antifúngico empírico com caspofungina (70mg ao dia). O paciente respondeu

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

e permaneceu afebril após o dia 24 do hospital. Além desses tratamentos, o paciente ainda recebeu enoxaparina devido ao aumento da concentração plasmática de dímero-D, porém, a dose e duração não foram mencionadas. Após 30 dias, o paciente pôde ser extubado e transferido para uma área de reabilitação.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4/8 critérios foram atendidos. Apesar de trazer um relato de caso bem sucedido de um paciente HIV positivo, o tratamento foi bastante variado, dificultando a extrapolação de dados. Além disso, relatos de caso não fornecem evidências robustas que possam auxiliar na tomada de decisão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÁFRICA DO SUL E ÍNDIA*

Devido à pandemia da COVID-19, hospitais e médicos prescrevem cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) como tratamento da infecção por SARS-CoV-2. O impacto benéfico da HCQ (200 mg, três vezes por dia, durante 10 dias) ou do combinado HCQ mais azitromicina (AZ) (500 mg no primeiro dia, seguidos por 250 mg por dia pelos próximos quatro dias) foi verificado na negatividade viral no sexto dia, em um estudo aberto com 36 pacientes. Em outro estudo, também na França, os autores relataram que, em dia 6 após a inclusão, 70% dos pacientes foram curados com HCQ em comparação com 12,5% nos pacientes do grupo controle (p = 0,001). Dois ensaios clínicos demonstraram resultados parciais positivos da CQ em relação ao lopinavir/ritonavir em pacientes chineses com COVID-19. Além disso, um estudo também apontou que a CQ foi eficaz na inibição da exacerbação de pneumonia, melhorando a imagem pulmonar e na depuração viral. Porém, há outros estudos que relatam que a CQ e HCQ não seriam benéficas para tratamentos de pacientes com COVID-19. Um ensaio brasileiro demonstrou que os pacientes tratados com altas doses tiveram prolongamento mais grave do intervalo QT e tendência à letalidade mais alta em comparação com doses baixas. Um segundo estudo, com 84 pacientes tratados com a combinação HCQ e AZ encontraram uma mudança estatisticamente significativa no prolongamento do intervalo QT, sendo que 11% dos pacientes tiveram aumento superior a 500 ms. O terceiro estudo avaliou 368 pacientes divididos em três grupos: HCQ, HCQ mais AZ e controle. Os autores deste estudo concluíram que não houve evidências da eficácia do HCQ isoladamente ou em combinação com o AZ. Além disso, a mortalidade foi maior nos pacientes que receberam apenas HCQ (27,8%) e na combinação de HCQ + AZ (22,1%), enquanto significativamente menor no grupo controle (11,4%). Diante dos resultados ambíguos alcançados por esta terapia até o momento, os autores sugerem esperar pelos dados dos grandes ensaios clínicos com HCQ e CQ para utilização ou não dessa terapia.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Em análise crítica, trata-se de uma revisão sobre o tratamento da COVID-19 com CQ e HCQ que traz evidências robustas, apesar do nível de evidência baixo desse tipo de estudo. Os estudos apontados pelos autores, principalmente pelos desenhos e tamanho amostral, não permitem assegurar que esta terapia seja benéfica ou não para o tratamento de pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Barochiner J, Martinez R. **Use of inhibitors of the renin angiotensin system and COVID-19 prognosis: a systematic review and meta-analysis**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.19.20106799. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/26/2020.05.19.20106799.abstract
2. Misra S, Nath M, Hadda V, Vibha D. **Effect of various treatment modalities on the novel coronavirus (nCOV-2019) infection in humans: a systematic review & meta-analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111799.
3. Stein C, Falavigna M, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. **Associação hidroxicloroquina/ cloroquina e azitromicina para Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https:// oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/27/oseltamivir-no-tratamento-da-covid-19-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em 27maio2020.
4. Ssentongo AE, Ssentongo, P, Heilbrunn, ES, Lekoubou, A, Du P, Liao D, Oh JS, Chinchilli VM. **Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and mortality in patients with hypertension hospitalized for COVID19: systematic review &meta-analysis**. May 26, 2020. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20107003
5. Cruz A F, Ruiz-Antorán B, Gómez A M, *et al.* **Impact of glucocorticoid treatment in Sars-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled Cohort Study**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110544.
6. Pianta L, Vinciguerra A, Bertazzoni G, Morello R, Mangiatordi F, Lund VJ, *et al.* **Acetic acid disinfection as a potential adjunctive therapy for non-severe COVID-19**. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s00405-020-06067-8
7. Gartshteyn Y, Askanase AD, Schmidt NM, Bernstein EJ, Khalili L, Drolet R, *et al.* **COVID-19 and systemic lupus erythematosus: a case series**. Gartshteyn, Yevgeniya *et al.* The Lancet Rheumatology, Volume 0, Issue 0. 2020. Published Online https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30161-2
8. Hassoun A, Thottacherry ED, Muklewicz J, Aziz QU, Edwards J. **Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19**. J Clin Virol. 2020 May 16;128:104443. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104443. [Epub ahead of print]
9. Lauterio A, Valsecchi M, Santambrogio S, Carlis R, Merli M, Calini A. **Successful recovery from severe COVID-19 pneumonia after kidney transplantation: the interplay between immunosuppression and novel therapy including tocilizumab**. Transplant Infectious Disease. (2020) doi: https://doi.org/10.1111/tid.13334
10. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, Xu H, Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. **Journal of Clinical Virology, V**.128, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104425.
11. Olisova O Y, Anpilogova E M, Svistunova D A. **Apremilast as a potential treatment option for COVID-19: no symptoms of infection in a psoriatic patient**. Dermatologic Therapy. https://doi.org/10.1111/dth.13668
12. Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. **Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19**

patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. Br J Haematol. 2020;10.1111/bjh.16890. doi:10.1111/bjh.16890

13. Dai J, Xiong Y, Li H, Qian Y, Xu Y, Xu Q, Yan X, Tang. **Corticosteroid treatment in severe COVID-19 pneumonia: two cases and literature review**. J.Clin Rheumatol. 2020 May 25. doi: 10.1007/s10067-020-05172-7.
14. Du J, Li H, Lian J, Zhu X, Qiao L, Lin J. **Stem cell therapy: a potential approach for treatment of influenza virus and coronavirus-induced acute lung injury**. Stem Cell Research & Therapy (2020) 11:192. doi: https://doi.org/10.1186/s13287-020-01699-3
15. Tahiri Joutei Hassani R, Bennis A. **Hydroxychloroquine as antiviral prophylaxis for exposed caregivers to Covid-19: An urgent appraisal is needed**. J Infect Public Health [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304718
16. Iordanou S, Koukios D, Matsentidou CT, Markoulaki D, Raftopoulos V. **Severe SARS-CoV-2 pneumonia in a 58-year-old patient with HIV: a clinical case report from the Republic of Cyprus**. J Med Virol. 2020 May 25. doi: 10.1002/jmv.26053.
17. Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. **A review on possible modes of actions of Chloroquine/Hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-COV-2 (COVID 19) pandemic**. International Journal of Antimicrobial Agents (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028
18. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 1: página 1-página 50.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (28 de maio de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 27/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04401423/EUA	Angiotensina 1-7	TXA127	Placebo	Ainda não recrutando	26/05/2020	Columbia University
2	NCT04401579/EUA	Antiviral; Antineoplásico	Remdesivir + Baricitinib	Remdesivir + placebo	Recrutando	26/05/2020	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
3	NCT04400890/EUA	Suplemento de dieta	Resveratrol + Vitamina D3	Placebo + Vitamina D3	Ainda não recrutando	26/05/2020	Marvin McCreary, MD; Mount Carmel Health System
4	NCT04401202/Arábia Saudita	Suplemento de dieta	Nigella sativa	Sem comparador	Recrutando	26/05/2020	King Abdulaziz University
5	NCT04402866/Reino Unido	Antineoplásico	TD-0903 (inibidor de todas as Janus kinase)	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Theravance Biopharma
6	NCT04403269/França	Imunoterapia	Imunoglobulina	Sem comparador	Recrutando	27/05/2020	Versailles Hospital
7	NCT04401410/EUA	Terapia celular	Células T específicas para vírus (VSTs) parcialmente compatíveis com HLA	Sem comparador	Ainda não recrutando	26/05/2020	Baylor College of Medicine; Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine; The Methodist Hospital System; AlloVir
8	NCT04403646/ Argentina	Suplemento de dieta	ARBOX	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Hospital de Clinicas José de San Martín; SILVATEAM
9	NCT04404426/França	Suplemento de dieta	L-citrulline	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Rennes University Hospital
10	NCT04402970/EUA	Medicamento para fibrose cística	Dornase Alfa	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/05/2020	University of Missouri-Columbia
11	NCT04402203/ Bangladesh	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Recrutando	26/05/2020	Bangladesh Medical Research Council (BMRC)
12	NCT04401475/País não declarado	Inibidor de TLR4	EB05 + Tratamento padrão	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	26/05/2020	Edesa Biotech Inc.|JSS Medical Research Inc.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 27/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
13	NCT04401293/EUA	Anticoagulante	Terapia de anticoagulação com Heparina de baixo peso molecular em dose completa	Terapia profilática/ intermediária com HBPM ou heparina não fracionada	Recrutando	26/05/2020	Northwell Health
14	NCT04403477/ Bangladesh	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	27/05/2020	Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh; Dhaka Medical College
15	NCT04402957/Canadá	Anti-inflamatório	LSALT peptide	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Arch Biopartners Inc.
16	NCT04401527/EUA	Vasodilatador	Nitrito de sódio intravenoso	Placebo	Ainda não recrutando	26/05/2020	Hope Pharmaceuticals
17	NCT04400929/ Singapura	Imunoestimulador	Sargramostim (fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos recombinantes)	Placebo	Ainda não recrutando	26/05/2020	Singapore General Hospital
18	NCT04400799/ Alemanha e Suíça	Anticoagulante	Enoxaparina	Sem comparador	Ainda não recrutando	26/05/2020	University of Zurich; University Hospital Inselspital, Berne; University Hospital, Geneva; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois; University Hospital, Basel, Switzerland; Oncology Institute of Southern Switzerland; Clinica Luganese Moncucco
19	NCT04401150/Canadá	Antioxidante	Vitamina C	Placebo	Ainda não recrutando	26/05/2020	UniversitV© de Sherbrooke|Lotte & John Hecht Memorial Foundation

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 27/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
20	NCT04403100/Brasil	Antimalárico; antiviral	Hidroxicloroquina; Lopinavir/Ritonavir; Hidroxicloroquina + lopinavir/ritonavir	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Cardresearch; Cytel Inc.; Cardresearch – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA
21	NCT04402060/EUA	Imunoterapia	APL-9 (Inibidor de complemento C3)	Placebo	Ainda não recrutando	26/05/2020	Apellis Pharmaceuticals, Inc.
22	NCT04403243/ Federação Russa	Antigotoso; Antineoplásico	Colchicine; Ruxolitinibe; Secukinumabe	Tratamento padrão	Recrutando	27/05/2020	Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center
23	NCT04400838/Reino Unido	Vacina	ChAdOx1 nCoV-19; ChAdox1 n-CoV vacina de baixa dose; ChAdOx1 nCoV-19 + impulso;	vacina MenACWY; vacina MenACWY + impulso;	Ainda não recrutando	26/05/2020	University of Oxford
24	NCT04402944/EUA	Medicamento para fibrose cística	Pulmozyme (Dornase Alfa)	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Boston Children,Äôs Hospital|Brigham and Women's Hospital
25	NCT04403685/Brasil	Imunomodulador	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Recrutando	27/05/2020	Beneficência Portuguesa de São Paulo; Hospital do Coração; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital Sirio-Libanes; Hospital Alemão Oswaldo Cruz; Brazilian Research In Intensive Care Network; Hospital Moinhos de Vento; Brazilian Clinical Research Institute
26	NCT04403555/Egito	Antiparasitário; Antibiótico	Ivermectina + Doxiciclina	Cloroquina	Ainda não recrutando	27/05/2020	Tanta University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 27/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
27	NCT04404218/Canadá	Suplemento de dieta	Extrato de Açaí	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	University Health Network, Toronto; University of Toronto
28	NCT04404361/País não declarado	Antineoplásico	Pacritinib (Inibidor de janus quinase)	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	CTI BioPharma
29	NCT04404634/EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	27/05/2020	Yale University; NYU Langone Health; Albert Einstein College of Medicine

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas-
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
66	26/05/2020	Estudo de prevalência do coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia ¿ hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972